

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

~~Był~~ SLUŻBOWY  
**OPIS PATENTOWY 66 588**

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 12.XII.1968 (P 130 557)

Pierwszeństwo: 13.XII.1967 Niemiecka  
Republika  
Federalna

MKP C07c 91/34

Opublikowano: 20.II.1973

CZYTELINIA

UKD  
Urząd Patentowy  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Herbert Köppe, Werner Kummer, Helmut  
Stähle, Karl Zeile, Albrecht Engelhardt

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Nie-  
miecka Republika Federalna)

**Sposób wytwarzania racemicznych lub optycznie czynnych  
1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanów**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanów.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—8 atomach węgla, zawierającą co najmniej jeden czwartorzędowy atom węgla związany z grupą aminową bezpośrednio lub przez łańcuch alkilenowy o 1—4 atomach węgla, R<sub>1</sub> oznacza grupę cyjanową, aminową, nitrową, alkilową, alkenylową, alkenyloksylową, hydroksyalkilową lub alkoksycarbonylową o 1—5 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla umieszczoną w położeniu 3 lub 4 w stosunku do propanoloaminowego łańcucha bocznego, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, lub grupę alkilową, o 1—4 atomach węgla pod warunkiem, że R<sub>1</sub> w położeniu 2 nie oznacza bromu, gdy R oznacza grupę 1,1-dwuetyllobutyłową a R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się w następujący sposób.

Związek o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze -CHOH-CH<sub>2</sub>-Hal (Hal oznacza atom chlorowca) wprowadza się w reakcję z alkiloaminą o wzorze ogólnym NH<sub>2</sub>-R, w którym R ma wyżej podane znaczenie lub związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z N,N'-dwualkilomocznikiem o wzorze ogólnym R-NH-CO-NH-R, w którym R ma wyżej podane znacze-

2

nie. Reakcję prowadzi się korzystnie w wysokowrzącym rozpuszczalniku niemieszącym się z wodą, np. tetralinie, dekalinie, benzonitrylu itd. lub stopie przy temperaturze 150—220°C, korzystnie 180—200°C.

Reakcję przeprowadza się z trudem lub w ogóle nie można jej przeprowadzić w przypadku gdy produkt wyjściowy zawiera grupy nietrwałe na wyższe temperatury (np. nienasycone rodniki, grupy hydroksylowe lub aminowe). W tym ostatnim przypadku otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę cyjanową, nitrową, alkilową, alkoksylową lub alkoksycarbonylową.

Związki o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się też przez reakcję związku o wzorze ogólnym 4, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze ogólnym R-X w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub przez hydrolizę związku 5, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a G oznacza grupę łatwo odszczepialną hydrolitycznie, grupę acylową lub acetalową.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę cyjanową, aminową, alkilową, alkoksylową, hydroksyalkilową lub alkoksycarbonylową albo atom chlorowca, ze związku o wzorze ogólnym 6, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a Sch oznacza hydrolitycznie odszczepialną grupę acylową, grupę

Sch wodorolitycznie lub hydrolitycznie odszczepia się.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę cyjanową, aminową, nitrową, alkilową, alkenylową, alkenyloksylową, alkoksylową, hydroksyalkilową lub atom chlorowca, oksazolidynon o wzorze ogólnym 7, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R$  mają wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie.

Można również wytwarzać związki o wzorze ogólnym 1, przez poddanie pochodnej mocznika o wzorze ogólnym 8, w którym  $R$ ,  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie,  $R_4$  i  $R_5$  mogą mieć takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, lub grupy alkilowe, korzystnie małowartościowe, grupy aryloalkilowe lub grupy aryłowe, korzystnie grupy fenyłowe podda się hydrolizie za pomocą mocnych zasad, np. wodnego roztworu KOH lub pirolizie, którą przeprowadza się z dobrą wydajnością tylko w przypadku, gdy produkt wyjściowy nie zawiera grup nietrwałych na ogrzewanie.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 9, w którym  $R$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a  $A$  oznacza grupę nitrową lub aminową, w przypadku grupy nitrowej redukuje się, a grupę aminową przeprowadza za pomocą reakcji Sandmeyer'a w grupę  $R_1$ .

W przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_2$  oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie związki o wzorze ogólnym 10, w którym  $R$  i  $R_1$  mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji Sandmeyer'a a w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $R$ ,  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają atomy chlorowca związek o wzorze ogólnym  $Ar-OCH_2-CHOH-CH_2-NHR$ , w którym  $R$  ma wyżej podane znaczenie, a  $Ar$  oznacza grupę o wzorze 11 lub grupę o wzorze 12, w których to wzorach  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie chlorowcuje się.

Otrzymane wyżej omówionymi sposobami związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Związki wyjściowe stosowane w sposobach według wynalazku są w części już znane lub można je wytwarzać znanymi sposobami.

Epoksydy o wzorze 2 łatwo otrzymuje się przez reakcję epichlorohydryny z odpowiednim fenolem lub fenolanem o wzorze 13, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie,  $Kt$  oznacza atom wodoru lub kation, np. kation metalu alkalicznego.

Epoksydy można stosować również do wytwarzania innych związków wyjściowych, np. można wytworzyć chlorowcohidryny o wzorze 2 przez reakcję epoksydów z odpowiednimi kwasami chlorowcowodorowymi. Mocznik o wzorze  $R-NH-CO-NH-R$  wytwarza się przez reakcję fosgeny z aminą o wzorze  $NH_2-R$ , którą z kolei otrzymuje się z odpowiednich alkoholi sposobem podanym w Chem. Abstr. 1959/S 21661f. Pierwszorzędowe aminy o wzorze 5, wytwarza się przez reakcję odpowiednich epoksydów o wzorze 2 z amoniakiem. Związki o wzorze 6 wytwarza się przez reakcję chlorowcohidryny o wzorze 2 ze związkiem dostarczającym grupę ochronną  $G$  (np. eter winylowy lub

dwuhdropiren i reakcję otrzymanego związku o wzorze 14, w którym  $R_1$  i  $R_2$ ,  $Hal$  i  $G$  mają wyżej podane znaczenie z aminą o wzorze  $NH_2-R$ , w którym  $R$  ma znaczenie podane wyżej.

Trzeciorzędowe aminy o wzorze 6 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 13 ze związkiem o wzorze ogólnym 15, w którym  $Z$ ,  $Sch$ ,  $R$  mają wyżej podane znaczenie. Oksazolidynony o wzorze 7 wytwarza się np. z epoksydów o wzorze 2 przez reakcję ich z uretanem o wzorze 16, w którym  $R$  ma wyżej podane znaczenie. Otrzymanym z chloromrówczanu etylu i alkiloaminy o wzorze  $NH_2-R$ .

Pochodną mocznika o wzorze 5 wytwarza się np. według Chem. Abstr. 58/S 3337c poddając reakcji epoksyd o wzorze 2 z odpowiednią pochodną mocznika, o wzorze  $R-NH-CO-NH-R$  lub pierwszorzędową aminą o wzorze 4 z odpowiednią pochodną kwasu izocyjanowego. Związki o wzorze 9, 10 lub o wzorze  $Ar-OCH_2-CHOHCH_2-NHR$ , które już zawierają gotowy układ 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanowy wytwarza się z odpowiedniego fenolu poprzez odpowiedni 1-fenoksy-2,3-epoksypropan, przez reakcję z aminą o wzorze  $NH_2-R$ .

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają asymetryczny atom węgla, w związku z tym otrzymuje się je w postaci racematu lub w postaci optycznych antypodów. Te ostatnie uzyskuje się przez rozdzielanie racematu za pomocą znanych kwasów pomocniczych, np. kwasu dwubenzozolo-D-winowego lub D-3-bromokamforo-8-sulfonowego lub także przez stosowanie optycznie czynnego związku wyjściowego. Wytwarzane sposobem według wynalazku 1-fenoksy-3-aminopropanole o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić znanym sposobem w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi do tego celu kwasami są kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy lub 8-chloroteofilina.

Związki o wzorze ogólnym 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami w badaniach na świnkach morskich wykazały cenne właściwości terapeutyczne, zwłaszcza  $\beta$ -adrenolityczne i w związku z tym mogą znaleźć zastosowanie w terapii ludzi i profilaktyce schorzeń naczyń wieńcowych serca i w leczeniu arytmii serca, zwłaszcza częstoskurczu. Cenne terapeutycznie są również ich właściwości obniżania ciśnienia krwi.

Szczególnie wartościowymi związkami są zwłaszcza związki o wzorze 1 w którym  $R$  oznacza grupę 1,1-dwumetylopropylową, lub 1,1-dwumetylobutylową,  $R_2$  oznacza korzystnie atomy wodoru, dalej atomy chlorowca, grupy alkoksylowe lub alkilowe,  $R_1$  oznacza korzystnie grupę nienasyconą np. cyjanową, allilową lub alliloksyłową, zwłaszcza w położeniu 2 w stosunku do łańcucha propanoaminyowego lub także grupę hydroksymetylową. W przypadku gdy  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy związki wykazują silne działanie  $\beta$ -adrenolityczne. Szczególnie cennymi terapeutycznie związkami są 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminiopropan,

1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3- (1,1-dwumetylo-  
butylo)-aminopropan oraz 1-(2-alliloksyfenoksy)-2-  
hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminopropan, 1-  
-(2-chloro-5-metylofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwu-  
metylopropylo)-aminopropan, 1-(2-hydroksy-mety-  
lofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-a-  
minopropan i ich fizjologicznie dopuszczalne sole  
addycyjne z kwasami. Dawki jednostkowe substan-  
cji otrzymanej sposobem według wynalazku wyno-  
szą 1—300 mg, korzystnie 5—100 mg (doustnie) lub  
1—20 mg (pozajelitowo).

Związki o wzorze 1 przerabia się w preparaty  
farmaceutyczne np. roztwory, emulsje, tabletki,  
drażetki lub preparaty o przedłużonym działaniu.  
Wytwarzanie tych preparatów prowadzi się zna-  
nym sposobem przy stosowaniu używanych do te-  
go celu galenowych środków pomocniczych, noś-  
nikowych, spęczniających, wiążących, powłoko-  
wych, nadających poślizg słodzących, środków do  
osiągnięcia działania przedłużonego lub pomocni-  
czych rozpuszczalników. Związki wytwarzane spo-  
sobem według wynalazku nadają się do stosowania  
w połączeniu z innymi substancjami czynnymi far-  
makodynamicznie takimi jak substancje rozszerza-  
jące naczynia wieńcowe lub pobudzające układ  
współczulny.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Do roztworu 10,5 g (0,06 mola) 1-  
-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu w 80 ml eta-  
nolu wprowadzono 14 g 82% 1,1-dwumetylopropylo-  
aminy i po pozostawieniu przez 24 godziny w tem-  
peraturze 20°C ogrzano na łaźni wodnej pod chłod-  
nicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik oddestylo-  
wano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość  
ługowano na ciepło rozcieńczonym HCL, oddzie-  
lono substancje nierozpuszczalne, po czym kwaśny  
roztwór zalkalizowano NaOH. Wytrąconą zasadę  
rozpuszczono w eterze. Warstwę organiczną osuszo-  
no nad MgSO<sub>4</sub>, po czym eter oddestylowano. Otrzy-  
maną zasadę rozpuszczono w acetonitrylu, zadano  
eterowym HCL i wytrącony krystaliczny produkt  
odsączono. Po przekrystalizowaniu z układu eta-  
nol/eter 7,6 g chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-  
-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminopropa-  
nu w postaci bezbarwnych kryształów o tempe-  
raturze topnienia 134—136°C.

Przykład II. 2,3 g (0,06 mola) 1-(2-alliloksyfe-  
noksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 80 ml  
etanolu i dodano 14 g 82% 1,1-dwumetylopropylo-  
aminy. Roztwór ogrzewano na łaźni wodnej w cią-  
gu 3 godzin pod chłodziłą zwrotną, po czym za-  
tężono do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem.  
Pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym HCL,  
roztwór ekstrahowano eterem, warstwę wodną za-  
dano NaOH, wytrąconą zasadę rozpuszczono w e-  
terze. Po osuszeniu eter oddestylowano, pozostałość  
(14,8 g) rozpuszczono w acetonitrylu, dodano e-  
terowy roztwór HCL i przez dalsze wprowadzenie  
eteru wytrącono chlorowodorek, który po prze-  
krystalizowaniu z układu aceton/eter topniał w  
temperaturze 65—70°C. Otrzymano 11,5 g chloro-  
wodorku 1-(2-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-  
-dwumetylopropylo)-aminopropanu.

Przykład III. 6,2 g (0,036 mola) 1-2-hydroksy-  
-metylofenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w  
60 ml etanolu, dodano 4,5 g (0,052 mola) 82% 1,1-  
-dwumetylopropyloaminy i ogrzewano do wrzenia  
pod chłodziłą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po od-  
destylowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpusz-  
czono w rozcieńczonym HCL, warstwę wodną eks-  
trahowano eterem, kwaśną fazę zalkalizowano  
NaOH i wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze.  
Po osuszeniu warstwy eterowej eter oddestylowano  
a pozostałość (9,3 g) rozpuszczono w acetonie i za-  
dano roztworem 3,8 g kwasu szczawowego w ace-  
tonie, dodano eter i wydzielono wytrącone krysz-  
tały, które po przekrystalizowaniu z acetonu wy-  
kazywały temperaturę topnienia 160—162°C. Otrzy-  
mano 4,9 szczawianu 1-(2-hydroksymetylofenoksy)-  
-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminopropa-  
nu.

Przykład IV. 11,45 g (0,05 mola) 1-(2-bromo-  
fenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 75 ml  
etanolu i dodano 8,7 g (0,1 mola) dwumetylopropy-  
loaminy rozpuszczonej w 25 ml metanolu. Po dwu-  
godzinnym ogrzewaniu do wrzenia pod chłodziłą  
zwrotną postępowano dalej jak w przykładzie III.  
Zasadę rozpuszczono w etanolu, zadano eterowym  
HCL i wytrącony chlorowodorek przekrystalizowa-  
no ponownie z układu etanol/eter. Produkt wyka-  
zywał temperaturę topnienia 119—122°C. Otrzy-  
mano 8,0 g chlorowodoru 1-(2-bromofenoksy)-2-  
-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminopropa-  
nu.

Przykład V. 7,8 g (0,04 mola) 1-(2-chloro-5-me-  
tylofenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 90  
ml etanolu i dodano 8,7 g (0,1 mola) 1,1-dwumetylo-  
propyloaminy. Po trzygodzinnym ogrzewaniu do  
wrzenia pod chłodziłą zwrotną rozpuszczalnik od-  
destylowano, pozostałość zadano rozcieńczonym  
HCL i kilkakrotnie wytrząsano z eterem. Fazę wod-  
ną zatężono do suchości pod zmniejszonym ciśnie-  
niem, otrzymany surowy chlorowodorek przekrysta-  
lizowano z acetonitrylu z dodatkiem eteru. Po po-  
nownym przekrystalizowaniu otrzymano 8,4 g czy-  
stego chlorowodoru 1-(2-chloro-5-metylofenoksy)-  
-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropylo)-aminopropa-  
nu o temperaturze topnienia 129—131°C.

W sposób podany w przykładzie I wytworzono z  
1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu oraz odpo-  
wiednich amin o wzorze NH<sub>2</sub>-R związki o wzorze  
1, podane w tablicy 1.

Analogicznie jak w przykładzie II wytworzono z  
1-(2-allilofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 1-metylo-  
-1-etylobutyloaminy chlorowodorek 1-(2-alliloksy-  
fenoksy)-2-hydroksy-3-(1-metyloetylobutylo)-ami-  
nopropanu o temperaturze topnienia 89—92°C.

Analogicznie jak w przykładzie I wytworzono  
ponadto z 1-(2-allilofenoksy)-2,3-epoksypropanu i  
1,1-dwumetylobutyloaminy chlorowodorek 1-(2-al-  
lilofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutyloa-  
miny o temperaturze topnienia 105—106°C.

Analogicznie jak w przykładzie V wytworzono  
z 1-(2-chloro-5-metylofenoksy)-2,3-epoksypropanu  
i odpowiedniej aminy o wzorze NH<sub>2</sub>-R związki o  
wzorze 1 podane w tablicy 2.

Tablica 1

| R                                               | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Temperatura topnienia chlorowodoru °C |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| wzór 17                                         | 2-CN           | H              | 163—165                               |
| wzór 18                                         | 2-CN           | H              | 131—132                               |
| wzór 19                                         | 2-CN           | H              | 148—150                               |
| wzór 20                                         | 2-CN           | H              | 144—147                               |
| wzór 21                                         | 2-CN           | H              | 154—157                               |
| wzór 22                                         | 2-CN           | H              | 145—148                               |
| -C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> | 2-CN           | H              | 157—158                               |
| wzór 23                                         | 2-CN           | H              | 175—177                               |
| wzór 24                                         | 2-CN           | H              | 137—139                               |
| wzór 25                                         | 2-CN           | H              | 218—220                               |
| wzór 26                                         | 2-CN           | H              | 145—148                               |
| wzór 27                                         | 2-CN           | H              | 128—131                               |

Tablica 2

| R                                                                                          | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | Temp. topnienia chlorowodoru w °C |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| wzór 17                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 171—174                           |
| wzór 23                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 164—167                           |
| wzór 18                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 150—151                           |
| wzór 19                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 132—134                           |
| wzór 21                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 152—154                           |
| -C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>                                            | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 201—203                           |
| wzór 23                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 189—191                           |
| wzór 25                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 253—255                           |
| wzór 24                                                                                    | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 106—108                           |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 152—155                           |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>-CH <sub>3</sub>   | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 102—104                           |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | 2-Cl           | 5-CH <sub>3</sub> | 174—176                           |

Analogicznie jak w przykładzie I wytworzono ponadto z odpowiedniego epoksydu o wzorze 2 oraz z aminy o wzorze NH<sub>2</sub>-R związki o wzorze 1 podane w tablicy 3.

Tablica 3

| R       | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub> | Temperatura topnienia chlorowodoru w °C |
|---------|-------------------|----------------|-----------------------------------------|
| wzór 18 | 3-CN              | H              | 139—141                                 |
| wzór 20 | 4-CN              | H              | 203—206                                 |
| wzór 19 | 3-CH <sub>3</sub> | H              | 121—126                                 |
| wzór 19 | wzór 29           | H              | 144—146                                 |
| wzór 18 | 3-NO <sub>2</sub> | H              | 140—142                                 |

Ze związku podanego w końcu tablicy 3 wytworzono ponadto przez redukcję katalitycznie pobudzonym wodorem 1-(3-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutylo)-aminopropan, którego dwuchlorowodorek wykazywał temperaturę topnienia 173—174°C.

Przykład VI. 2,1 g (0,087 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu rozpuszczono w 50 ml etanolu, po czym ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną z 2 g (0,0175 mola) III-rzęd-heptyloaminy (1,1-dwumetylo-pentyloaminy). Po oddestylowaniu etanolu ługowano na ciepło rozcieńczonym NaOH, ekstrahowano eterem, warstwę organiczną przemyto H<sub>2</sub>O i osuszono nad MgSO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu eteru otrzymano 3 g surowej zasady którą rozpuszczono w małej ilości etanolu. Po dodaniu eterowego roztworu HCL wytrącono chlorowodorek, który przekrystalizowano z układu etanol/eter. Otrzymano 2,8 g chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopentyloamino)-propanu o temperaturze topnienia 144—145°C.

Przykład VII. 500 mg eteru 1-(3-toliloksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopentyloamino)-propano-czterowodoropiranylowego ogrzewano w 10 ml stężonego HCL na łaźni wodnej w ciągu dwóch godzin. Po ochłodzeniu zalkalizowano za pomocą NaOH i wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Za pomocą chromatogramu cienkowarstwowego stwierdzono wolny aminoalkohol. Osuszony roztwór eterowy odparowano, a pozostałość rozpuszczono w małej ilości etanolu. Po dodaniu eterowego HCL otrzymano nieznaczne ilości chlorowodoru 1-(3-toliloksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloaminopropanu w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 121—125°C.

Materiał wyjściowy wytworzono w sposób następujący: 4,6 g (0,019 mola) 1-(3-toliloksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu zadano powoli 1,6 g dwuwodoropiranu w obecności katalitycznych ilości kwasu p-toluenosulfonowego, przy czym zapoczątkowała się egzotermiczna reakcja. Po 15 minutach rozpuszczono w 50 ml etanolu, dodano 2,2 g (0,019 mola) 1,1-dwumetylopentyloaminy i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w eterze i zadano eterowym roztworem kwasu szczawiowego. Po dłuższym czasie rozpoczęła się krystalizacja szczawianu. Otrzymano 1,2 g szczawianu o temperaturze topnienia 118—122° C.

Przykład VIII. 7,1 g (0,024 mola) 1-(3-nitrofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutyloamino)-propanu w 50 ml metanolu uwodorniono wobec niklu Raney'a w temperaturze 20°C. Po pobraniu teoretycznej ilości wodoru katalizator oddzielono, metanol oddestylowano, a pozostałość po rozpuszczeniu w małej ilości etanolu zadano eterowym roztworem HCL. Wytrącony w postaci krystalicznej chlorowodorek przekrystalizowano z etanolu z dodatkiem niewielkiej ilości eteru. Otrzymano 5,1 g dwuchlorowodoru 1-(3-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutyloamino)-propanu o temperaturze topnienia 173—174°C.

Przykład IX. 6,52 g (0,02 mola) chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1-metylo-1-etylo-butyloamino)-propanu rozpuszczono w 55 ml stężonego HCL i wkroplono 2,7 g (0,024 mola) 30%

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w temperaturze 45°C, przy czym temperatura wzrosła do 65°C. Mieszano jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 60°C, po czym zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, zalkalizowano rozcieńczonym NaOH, wytrąconą zasadę w postaci oleju rozpuszczono w eterze. Po przemyciu H<sub>2</sub>O roztwór eterowy osuszono nad MgSO<sub>4</sub> i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z octanu z dodatkiem eteru naftowego. Czystą krystaliczną zasadę rozpuszczono w eterze i wytrącono chlorowodorek przez wprowadzenie eterowego HCL. Przekrystalizowano z układu acetonitryl/eter. Otrzymano 2 g chloroworku 1-(2-cyano-4-chlorofenoksy)-2-hydroksy-3-(1-metylo-1-etylobutyloamino)-propanu o temperaturze topnienia 143—145°C.

Przykład X. 3,39 (0,01 mola) chlorowodoru 1-(3-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutyloamino)-propanu rozpuszczono w 3,5 ml stężonego HCL i dodano 20 ml H<sub>2</sub>O. Do otrzymanego roztworu wkroplono w ciągu 15 minut w temperaturze 10°C, mieszając 1,4 g (0,02 mola) NaNO<sub>2</sub> rozpuszczonego w 10 ml H<sub>2</sub>O. Mieszano jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 10°C, po czym wkroplono mieszając w temperaturze 80—90°C roztwór 5 g C<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O i 5,6 g KCN w 30 ml H<sub>2</sub>O ogrzany do temperatury 90°C. Po ochłodzeniu fazę wodną zdekantowano z nad składników żywicznych i ekstrahowano za pomocą CHCl<sub>3</sub>. Warstwą organiczną przemyto H<sub>2</sub>O, osuszono nad MgSO<sub>4</sub> i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w małej ilości etanolu, zadano eterowym roztworem HCL. Wytrącił się chlorowodorek w postaci krystalicznej, który ponownie przekrystalizowano z układu etanol/eter. Otrzymano 0,7 g chlorowodoru 1-(3-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylobutyloamino)-propanu o temperaturze topnienia 130—140°C.

Przykład XI. 4,2 g (0,15 mola) 1-(2-chloro-5-metylofenoksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu rozpuszczono w 20 ml tetraliny i dodano 6 g (0,3 mola) N,N-dwu-(2,2-dwumetylopropylo)-mocznika. Mieszaninę ogrzewano na łaźni olejowej do temperatury 195—200°C w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu zadano eterem i rozcieńczonym HCL, przy czym wytrącił się nie przereagowany mocznik, który odsączono i oddzielono fazę wodną. Fazę tę zalkalizowano za pomocą NaOH i wytrąconą zasadę ekstrahowano eterem i wysuszono nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Eter oddestylowano, pozostałość rozpuszczono w małej ilości etanolu i zakwaszono eterowym roztworem HCL. Wytrącony krystaliczny chlorowodorek 1-(2-chloro-5-metylofenoksy)-2-hydroksy-3-(2,2-dwumetylopropyloamino)-propanu wyosobniono i ponownie przekrystalizowano z etanolu/eteru. Temperatura topnienia 165—168°C.

Przykład XII. 9,6 g (0,05 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-3-aminopropanolu-2 rozpuszczono w 40 ml dwumetyloformamidu, dodano 100 ml czterowodorofuranu i 4,2 g (0,05 mola) sproszkowanego węgla sodu. Następnie dodano 7,5 g (0,05 mola) bromku trzeczorzędownego pentylu i ogrzewano pod chłod-

nicą zwrotną przez 24 godziny. Po oziębieniu mieszaniny odsączono nieorganiczne substancje i mieszaninę rozpuszczalników oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono ogrzewając w octanie etylu. Nieorganiczne, nierozpuszczalne substancje odsączono i przesącz zadano eterem naftowym, przy czym wytrąciła się zasada w stałej postaci. Zasadę tę wyosobniono i przekrystalizowano z octanu etylu dodając eteru naftowego. Po rozpuszczeniu w eterze zadano eterowym roztworem kwasu solnego. Wytrącił się chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd. pentyloaminopropanu w ilości 2,6 g o temperaturze topnienia 134—136°C.

Przykład XIII. 35,2 g (0,1 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-N-III-rzęd. pentylo-N-benzylloaminopropanu rozpuszczono w 100 ml metanolu i 10 ml wody i w temperaturze 60°C i 5 atmosferach nadciśnienia uwodorniano w obecności chloru palladu. Po odsączeniu katalizatora usunięto rozpuszczalnik. Jako pozostałość pozostał 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloaminopropan, który rozpuszczono w niewielkiej ilości metanolu i zadano eterowym roztworem kwasu solnego. Temperatura wytrąconego chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd. pentyloaminopropanu wynosiła 134—136°C wydajność 3,6 g.

Przykład XIV. 2,4 g (0,0075 mola) 1-(1,1-dwumetylopropylo)-acetamido-3-(2-allilofenoksy)-2-propanolu w 20 ml etanolu po dodaniu 0,6 g KOH jedną godzinę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną. Oddestylowano rozpuszczalnik i pozostałość wylugowano wodą a nierozpuszczalne substancje wyekstrahowano eterem. Fazę organiczną wysuszono nad MgSO<sub>4</sub> i oddestylowano eter. Pozostałość rozpuszczono w małej ilości etanolu i dodano eterowego roztworu HCL. Wytrącony krystaliczny chlorowodorek 1-(2-allilofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloamino)-propanu odsączono i przekrystalizowano z etanolu przez dodanie eteru. Otrzymany produkt topniał w temperaturze 106—108°C. Wydajność 1,6 g.

Przykład XV. 5 g (0,017 mola) 3-(1,1 dwumetylopropylo)-5-(3-metoksyfenoksy) - metylooksazolidonu-2 w 25 ml etanolu po dodaniu 6 g KOH i 10 ml wody ogrzewano na łaźni wodnej 2,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Pozostałość po wylugowaniu wodą ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy wysuszono nad MgSO<sub>4</sub>, po czym eter oddestylowano. Pozostałość (4,6 g) rozpuszczono w małej ilości etanolu i zakwaszono eterowym roztworem HCL. Wytrącony krystaliczny chlorowodorek 1-(3-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloamino)-propanu po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru topniał w temperaturze 95—97°C.

Przykład XVI. 4,5 g (0,013 mola) N-izopropylu-N'-1,1-dwumetylopropylo-N'-2-hydroksy-3-(2-allilofenoksy)-propylomocznika w 20 ml tetraliny po dodaniu 100 mg LiCl ogrzewano 2 godziny do temperatury 190—200°C. Po oziębieniu dodano eter

i wytrąsano z rozcieńczonym HCl. Fazę wodną oddzielono i zalkalizowano za pomocą NaOH. Wytrąconą zasadę ekstrahowano eterem. Ekstrakt eterowy wysuszono nad  $MgSO_4$ , eter oddestylowano i pozostałość (1,9 g) po rozpuszczeniu w małej ilości etanolu zakwaszono eterowym roztworem HCl. Wytrącony w ilości 0,6 g chlorodotek 1-(2-allylofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloamino)-propanu po przekrystalizowaniu ponownie z etanolu/eteru topniał w temperaturze 106–108°C.

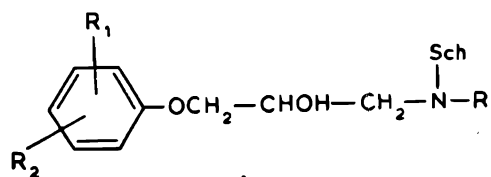
Przykład XVII. 10,2 g (0,03 mola) dwuchlorowodoru 1-(2-amino-5-metylofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloamino)-propanu rozpuszczono w mieszaninie z 15 ml stężonego HCl i 60 ml  $H_2O$  i podczas mieszania wkraplano roztwór 4,2 g (0,06 mola)  $NaNO_2$  w 15 ml wody, w temperaturze 0–5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną dodawano podczas mieszania do ogrzanego do temperatury 90°C roztworu 15 g siarczanu miedzi i 11,2 g cyjanku wapnia w 90 ml wody, w ciągu 15 minut, po czym mieszano dalej przez 30 minut w temperaturze 85–90°C. Po oziębieniu całość zalkalizowano za pomocą NaOH i ekstrahowano chloroformem, a następnie odsączono nierozpuszczalne substancje. Organiczną fazę oddzielono, wysuszono nad  $MgSO_4$  i chloroform oddestylowano. Pozostałość w ilości 3,6 g oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, na żelu krzemionkowym. Po połączeniu i odparowaniu głównych frakcji otrzymano 2,2 g surowego produktu, który rozpuszczono w eterze, dodano eterowego roztworu HCl. Wytrącony chlorowodorek 1-(2-cyjano-5-metylofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylopropyloamino)-propanu po przykryształizowaniu z etanolu/eteru topniał w temperaturze 186–188°C. Wydajność 1,9 g.

#### Zastrzeżenie patentowe

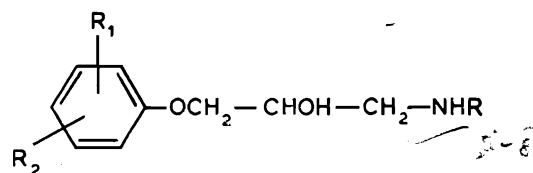
Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkilaminopropanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5–8 atomach węgla, zawierającą co najmniej jeden czwartorzędowy atom węgla związany bezpośrednio lub przez łańcuch alkilenowy o 1–4 atomach węgla z grupą aminową,  $R_1$  oznacza grupę cyjanową, aminową, nitrową, alkilową, alkenylową, alkenyloksylową, hydroksyalkilową lub alkoksycarbonylową o 1–5 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę alkoksylową o 1–5 atomach węgla w położeniu 3 lub 4 w stosunku do łańcucha bocznego propanoaminoowego,  $R_2$  oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, pod warunkiem, że  $R_1$  nie oznacza bromu w położeniu 2, gdy R oznacza grupę 1,1-dwuetilobutyloową, a  $R_2$  oznacza wodór, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze  $-CHOH-CH_2-Hal$ , w którym Hal oznacza chlorowec wprowadza się w reakcję z alkilaminą o wzorze  $H_2N-R$ , w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub związek o wzorze ogólnym 2 w którym

$R_1$  i  $R_2$ , Z mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z  $N,N'$ -dwualkilomocznikiem o wzorze ogólnym  $R-NH-CO-NH-R$  w którym R ma wyżej podane znaczenie i w wyniku tej reakcji uzyskuje się związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę cyjanową, nitrową, alkilową, alkoksylową lub alkoksycarbonylową lub atom chlorowca, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze  $RX$ , w którym R ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chlorowca lub związek o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, a T oznacza łatwo odszczepialną hydrolytycznie grupę acylową lub acetalową, poddaje się hydrolyzie lub ze związku o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a Sch oznacza odszczepialną drogą wodorolizy grupę benzyloową lub odszczepialną hydrolytycznie grupę acylową, odszczepia się wodorolitycznie lub hydrolytycznie grupę Sch, otrzymując związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę cyjanową, aminową, alkilową, alkoksylową, hydroksyalkilową lub alkoksycarbonylową albo atom chlorowca, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie lub oksazolidynon o wzorze ogólnym 7, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i R mają wyżej podane znaczenie hydrolyzuje się, otrzymując związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę cyjanową, aminową, nitrową, alkilową, alkenylową, alkenyloksylową, alkoksylową lub hydroksyalkilową albo atom chlorowca, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie lub pochodną mocznika o wzorze ogólnym 8, w którym R,  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R_4$  i  $R_5$ , które mogą być takie same lub różne oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe, grupy aryloalkilowe, zwłaszcza grupę benzyloową, grupy aryloowe, zwłaszcza grupę fenyloową, poddaje się hydrolyzie lub pirolizie, albo związek o wzorze ogólnym 9, w którym R i  $R_2$  mają znaczenie podane wyżej, a A oznacza grupę nitrową lub aminową, grupę A redukuje się do grupy aminowej i/albo grupę aminową przeprowadza się w grupę  $R_1$  za pomocą reakcji Sandmeyer'a lub związek o wzorze ogólnym 10, w którym R i  $R_1$  mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się za pomocą reakcji Sandmeyer'a w związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_2$  oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane, lub związek o wzorze ogólnym  $Ar-OCH_2-CHOH-CH_2-NHR$ , w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Ar oznacza grupę o wzorze 11 lub grupę o wzorze 12, w których to wzorach  $R_1$  lub  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane chlorowcowuje się, uzyskując związek o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i/lub  $R_2$  oznaczają atomy chlorowca i otrzymane w każdej z tych reakcji produkty końcowe o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami lub racemiczne związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą odpowiednich kwasów pomocniczych w ich diastereomeryczne sole, które następnie rozdziela się przez frakcjonowaną krystalizację.

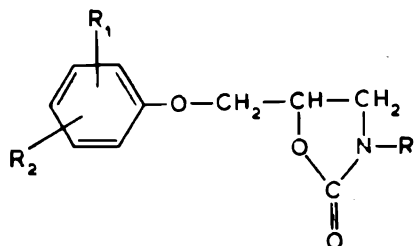
— uprzedz.



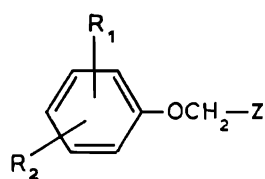
WZÓR 6



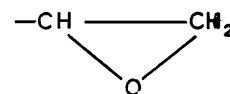
WZÓR 1



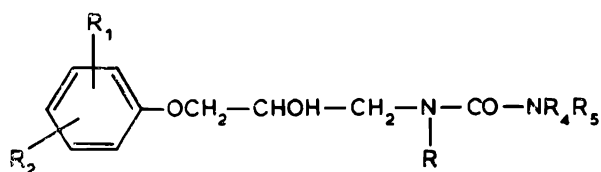
WZÓR 7



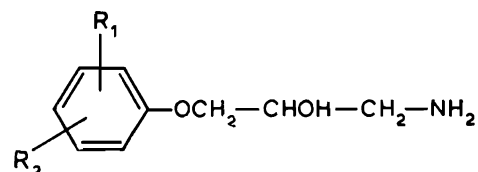
WZÓR 2



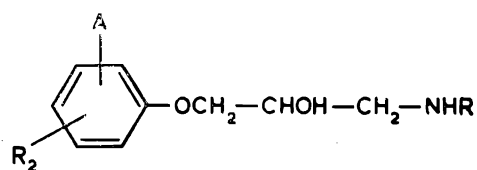
WZÓR 3



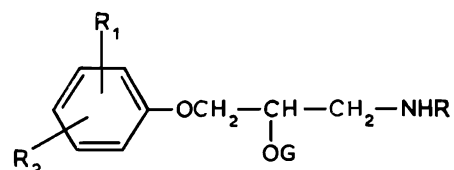
WZÓR 8



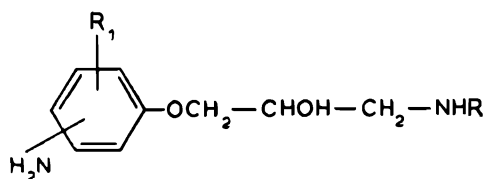
WZÓR 4



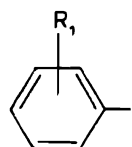
WZÓR 9



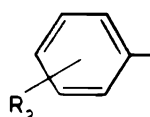
WZÓR 5



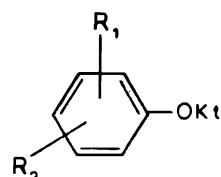
WZÓR 10



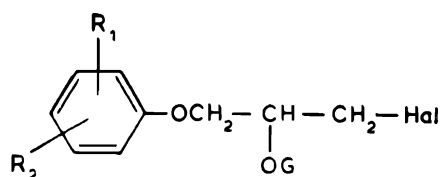
WZÓR 11



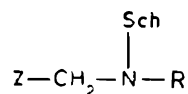
WZÓR 12



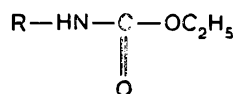
WZÓR 13



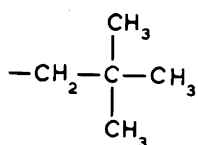
WZÓR 14



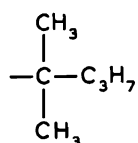
WZÓR 15



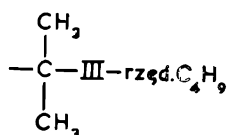
WZÓR 16



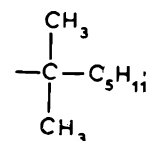
WZÓR 17



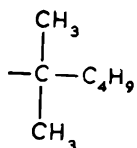
WZÓR 18



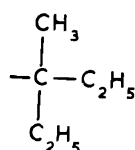
WZÓR 25



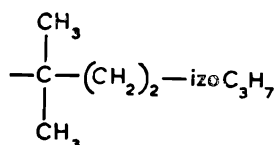
WZÓR 26



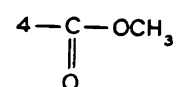
WZÓR 19



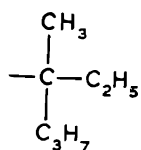
WZÓR 20



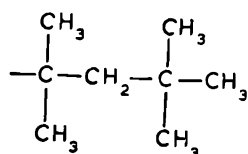
WZÓR 27



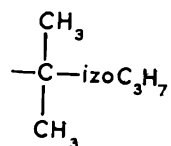
WZÓR 28



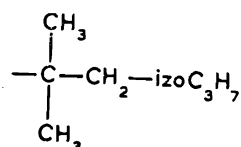
WZÓR 21



WZÓR 22



WZÓR 23



WZÓR 24